Münster i/W. 1934. No 18 Med Diss

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluss der Purinderivate Coffein, Theobromin und Theocin auf den Abbau des Glykogens und der Glukose im Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von

Margarete Becker

(Zahnärztin)

aus Dortmund-Hörde.

1933

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. K. Zipf

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547410_0041

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluss der Purinderivate Coffein, Theobromin und Theocin auf den Abbau des Glykogens und der Glukose im Gewebe.

Ueber die Einwirkung von Coffein auf den Gewebsstoffwechsel liegen bereits eine Reihe von Untersuchungen vor. Fischer[1]) untersuchte in einer Arbeit aus dem hiesigen Institut unter anderem die Milchsäurebildung aus Glykogen und Glukose und fand in dem von ihm angewandten Konzentrationsbereich (1.10^{-3}) eine starke Hemmung der Milchsäurebildung aus Glykogen im Skelettmuskel und aus Glukose durch Herzmuskel. In der vorliegenden Arbeit soll die Wirkung von zwei weiteren Purinderivaten, die dem Coffein nahestehen, auf einige Kohlenhydratabbauvorgänge näher verfolgt und die Wirkungsweise der einzelnen Purine miteinander verglichen werden. Zur Untersuchung kamen das Coffein, Theobromin und das Theocin und zwar in Form ihrer Additionsverbindungen mit Natrium aceticum. Die Konzentration der Verbindungen in den Versuchen ist in den Tabellen vermerkt.

Alles Methodische ist in den Arbeiten von Haarmann[2]) enthalten. Auf Einzelheiten einzugehen erübrigt sich daher.

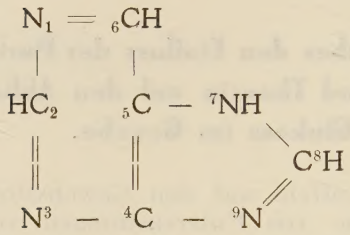
Das Coffein, Theobromin und Theocin sind bekanntlich Diureide, d. h. sie enthalten in ihrem Molekül zwei Harnstoffreste — NH. CO. NH —. In allen findet sich ein und derselbe Kern, den Emil Fischer Purinkern genannt hat. Er besteht aus 5 Kohlenstoff- und 4 Stickstoffatomen, die so angeordnet sind, daß zwei ringförmige Gruppen mit zwei gemeinsamen Gliedern entstehen. Die einfachste Kombination dieses Kerns ist eine Wasserstoffverbindung, Purin genannt, die allen Purinderivaten zugrunde liegt.

---

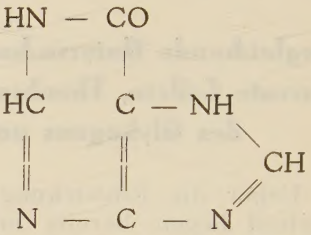
[1]) L. Fischer: Inaugural-Dissertation Münster 1932.

[2]) W. Haarmann: Biochem. Z. 255, 103, 142, 1932.

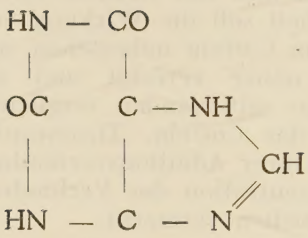
Um eine einheitliche Nomenklatur der zahlreichen hierher gehörenden Verbindungen durchzuführen, werden nach Emil Fischer die Glieder des Purinkerns numeriert, und die Stellung der substituierten Gruppen wird in der üblichen Weise durch Beifügung der betreffenden Zahlen angegeben. Durch Oxydation des Purins entstehen Oxypurine und zwar:



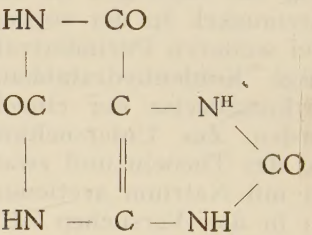
Purin



6 — Oxypurin
Hypoxanthin

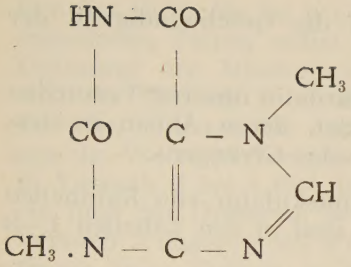


2, 6 Dioxypurin
Xanthin



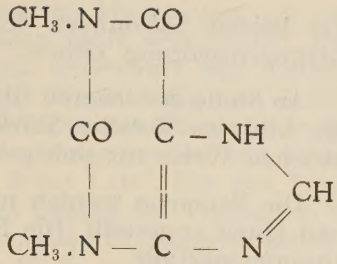
2, 6, 8 Trioxypurin
Harnsäure

Die methylierten Purinderivate Coffein, Theobromin und Theocin leiten sich vom Xanthin ab. Das Coffein ist dreifach methyliertes Xanthin; das Theobromin und Theocin dagegen zweifach methyliertes Xanthin. Theobromin und Theocin sind isomer; sie unterscheiden sich lediglich durch eine verschiedene Stellung der Methylgruppen am Xanthinmolekül. Theocin und Theophyllin sind chemisch identisch. Die nachfolgende Zusammenstellung zeigt die nahen Beziehungen der Methylxanthine.



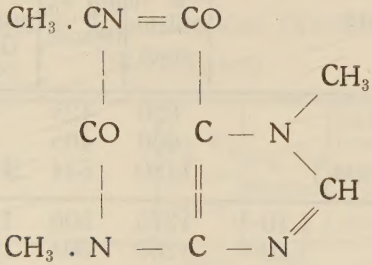
Theobromin

3, 7 — Dimethyl —
2, 6 — Dioxypurin



Theocin

1, 3 — Dimethyl —
2, 6 — Dioxypurin



Coffein

1, 3, 7 — Trimethyl
2, 6 — Dioxypurin

Versuchsserie I.

In den folgenden Versuchen wurde das Verhalten des Glykogenabbaues unter der Einwirkung der verschiedenen Purine geprüft. Aus dem Glykogen entstehen zunächst über eine Reihe von Zwischenstufen reduzierende Zucker, die nach weiterer Aufspaltung zu einfacheren Verbindungen in Milchsäure übergehen. Die Milchsäurebildung hält mit dem Glykogenabbau nicht Schritt, sodaß es zu einer Anhäufung von reduzierenden Kohlenhydraten kommt. In unseren Versuchen wurden neben der Milchsäure auch die reduzierenden Kohlenhydrate bestimmt. Da die Milchsäure und die reduzierenden Zucker die tieferen Abbaustufen des Glykogens sind, so kann man aus der Menge

der beiden Substanzen Schlüsse auf die Geschwindigkeit der Glykogenspaltung ziehen.

An Stelle des teueren Glykogens wurde in unseren Versuchen die billigere lösliche Stärke verwendet, deren Abbau in dergleichen Weise vor sich geht, wie die des Glykogens.

Die Versuche wurden mit Skelettmuskulatur von Kaninchen und Hund angestellt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1—3 zusammengefaßt.

Tabelle 1 Skelettmuskel (Kaninchen)

Stärkezusatz

Versuchsanordnung		mg % Milchsäure	mg % Hexose	Stärkezusatz = mg % Glukose	Milchsäurezunahme : mg %	Hexosezunahme mg %
Direkter Versuch		620	425	—	—	—
Nullversuch		650	465	—	—	—
Stärke (Kontrollvers.)		1180	644	1100	530	179
Stärke + Coffein	1.10^{-11}	1375	506	1100	725	41
" + "	1.10^{-9}	1280	604	1100	630	139
" + "	1.10^{-7}	1205	594	1100	555	129
" + "	1.10^{-5}	1070	772	1100	420	307
" + "	1.10^{-3}	1020	1020	1100	370	555
Stärke + Theobromin	1.10^{-11}	1200	644	1100	550	179
" + "	1.10^{-9}	1170	585	1100	520	120
" + "	1.10^{-7}	1275	564	1100	625	99
" + "	1.10^{-5}	1250	554	1100	600	89
" + "	1.10^{-3}	1185	900	1100	535	435
Stärke + Theocin	1.10^{-11}	1165	654	1100	515	189
" + "	1.10^{-9}	1180	654	1100	530	189
" + "	1.10^{-7}	1150	632	1100	500	167
" + "	1.10^{-5}	1360	564	1100	710	99
" + "	1.10^{-3}	1090	770	1100	440	305

Einheitlich läßt sich sagen, daß die drei Purine in starken Verdünnungen die Milchsäurebildung anregen und sie in hohen Konzentrationen hemmen. Die maximale Steigerung der Milchsäurebildung liegt nicht einheitlich bei derselben Konzentra-

tion der Gifte. Sie ist bei Verwendung der Muskulatur von verschiedenen Tieren selbst für denselben Stoff verschieden. Das Optimum der Milchsäurebildung bei Gegenwart von Coffein wird in Versuch 1 bei der stärksten Verdünnung von 1.10^{-10} erreicht, in Versuch 2 und 3 bei 1.10^{-5}. Für das Theobromin liegen die Werte in Versuch 1 bei einer Konzentration von 1.10^{-7}, in Versuch 2 bei 1.10^{-9}, in Versuch 3 bei 1.10^{-6}. Für das Theocin liegt das Optimum bei 1.10^{-5}, das gleiche bei Versuch 3; in Versuch 2 dagegen bei 1.10^{-11}. Die maximalen Steigerungen betragen beim Coffein in Versuch 1: 37 %, in Versuch 2 : 23 % und in Versuch 3 : 153 %, beim Theobromin 18 % bzw. 37 % bzw. 141 %; beim Theocin schließlich 34 % bzw. 57 % bzw. 140 %. Die Milchsäurebildung wird also durch die drei Stoffe annähernd in gleichem Umfange gesteigert, wenn auch die optimale Konzentration bei den drei Giften verschieden ist.

Tabelle 2 Skelettmuskel (Kaninchen)

Stärkezusatz

Versuchsanordnung		mg % Milchsäure	mg % Hexose	Stärkezusatz = mg % Glukose	Milchsäurezunahme : mg %	Hexosezunahme mg %
Direkter Versuch		595	157	—	—	—
Nullversuch		735	132	—	—	—
Stärke (Kontrollvers.)		1040	432	1100	305	300
Stärke + Coffein	1.10^{-11}	1030	636	1100	295	504
" + "	1.10^{-9}	1045	686	1100	310	554
" + "	1.10^{-7}	1080	568	1100	345	436
" + "	1.10^{-5}	1105	646	1100	370	514
" + "	1.10^{-3}	885	636	1100	150	504
Stärke + Theobromin	1.10^{-11}	1085	754	1100	350	622
" + "	1.10^{-9}	1155	646	1100	420	514
" + "	1.10^{-7}	1115	588	1100	380	456
" + "	1.10^{-5}	1085	666	1100	350	534
" + "	1.10^{-3}	980	735	1100	245	603
Stärke + Theocin	1.10^{-11}	1215	568	1100	480	436
" + "	1.10^{-9}	1155	568	1100	420	436
" + "	1.10^{-7}	1130	606	1100	295	474
" + "	1.10^{-5}	1015	528	1100	280	396
" + "	1.10^{-3}	875	705	1100	140	575

Tabelle 3 Skelettmuskel (Hund)

Stärkezusatz

Versuchsanordnung		mg % Milchsäure	mg % Hexose	Stärkezusatz = mg % Glukose	Milchsäurezunahme : mg %	Hexosezunahme mg %
Direkter Versuch		340	396	—	—	—
Nullversuch		600	485	—	—	—
Stärke (Kontrollvers.)		685	698	1100	85	213
Stärke + Coffein	1.10^{-8}	675	704	1100	75	219
" + "	1.10^{-7}	685	704	1100	85	219
" + "	1.10^{-6}	780	625	1100	180	140
" + "	1.10^{-5}	815	684	1100	215	199
" + "	1.10^{-4}	740	694	1100	140	209
" + "	1.10^{-3}	605	726	1100	5	241
Stärke + Theobromin	1.10^{-8}	670	575	1100	70	90
" + "	1.10^{-7}	730	634	1100	130	149
" + "	1.10^{-6}	855	694	1100	205	209
" + "	1.10^{-5}	740	732	1100	140	247
" + "	1.10^{-4}	695	742	1100	95	257
" + "	1.10^{-3}	610	634	1100	10	149
Stärke + Theocin	1.10^{-8}	680	690	1100	80	205
" + "	1.10^{-7}	745	640	1100	145	155
" + "	1.10^{-6}	755	684	1100	155	199
" + "	1.10^{-5}	830	628	1100	230	143
" + "	1.10^{-4}	670	654	1100	70	169
" + "	1.10^{-3}	675	693	1100	75	207

Die Hemmung der Milchsäurebildung durch hohe Konzentration, die bereits von Fischer beschrieben wurde, findet sich in unseren Versuchen durch alle drei Purine. In der Giftwirkung der Purine bestehen erhebliche Unterschiede. In Versuch 1 hemmt das Coffein die Milchsäurebildung aus Glykogen um 30 %, das Theocin um 16 %, während das Theobromin die Milchsäurebildung unbeeinflußt läßt. In Versuch 2 ist die Hemmungswirkung der Purine noch ausgesprochener als in Versuch 1. Coffein vermindert die Milchsäurebildung um 51 %, Theobromin um 20 % und das Theocin um 54 %. In Versuch 3 betragen die entsprechenden Werte 94 % bzw. 88 % bzw. 11 %.

Die letzteren Versuche waren mit Skelettmuskulatur vom Hund angestellt, die sich qualitativ wie die Skelettmuskulatur vom Kaninchen verhält. Bemerkenswert ist hier die stärkere Giftempfindlichkeit des Theobromins dem Theocin gegenüber. Bei der Skelettmuskulatur vom Hund liegen die Verhältnisse genau umgekehrt.

Besonders eindrucksvoll ist das Verhalten der reduzierenden Zwischenkohlenhydrate. Sie sind in allen den Fällen, in denen die Milchsäurebildung unbeeinflußt geblieben ist, vermehrt. Ist die Milchsäurebildung gesteigert, so sind sie entsprechend vermindert oder gleichfalls vermehrt. Die Summe aus Milchsäurebildung und Hexosezunahme ist unter der Wirkung der Purine höher als im Kontrollversuch. Das würde bedeuten, daß der Abbau des Glykogens gesteigert ist. Bei der höchsten Konzentration der Purine, bei der die Milchsäurebildung gehemmt ist, sind die reduzierenden Zwischenkohlenhydrate z. T. ganz erheblich vermehrt. Das gilt nur für den Skelettmuskel vom Kaninchen, nicht aber für den Skelettmuskel vom Hund. Beim Kaninchen ist die Summe aus Milchsäure und Glukose stets größer als im Kontrollversuch, nicht aber beim Hund, bei den höchsten Konzentrationen von Theobromin und Coffein und den schwächsten Konzentrationen von Theobromin. Man darf daraus folgern, daß die Glykogenhydrolyse durch die Purine selbst bei den höchsten Konzentrationen beschleunigt verläuft.

Versuchsserie II.

Der Mechanismus der Glykogenspaltung in den einzelnen Organen ist nicht einheitlich. Sämtliche Organe besitzen die Fähigkeit Glykogen abzubauen. Die Endprodukte der Glykogenhydrolyse sind in den Organen verschieden. Der in der Leber aus dem Glykogen entstehende Zucker verhält sich wie α–β–Glukose Alle übrigen Organe dagegen lassen eine Zuckerform entstehen, die sich hinsichtlich ihres Milchsäurebildungsvermögens wie hinzugesetztes Glykogen verhält. Glykogenhydrolysat aus der Leber steigert die Milchsäurebildung in allen den Organen, in denen es auch die Glukose tut, während Glykogenhydrolysat aus allen übrigen Organen nicht zu vermehrter Milchsäurebildung Anlaß gibt, wohl aber im Skelettmuskel.

Es war daher von Interesse, den Einfluß der Purine auf einen zweiten Abbauweg des Glykogens, wie er sich in der

Leber findet, zu untersuchen. Die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle 4 zusammengestellt. Die Versuche wurden unter Bedingungen ausgeführt, die für die Leberamylase optimal sind. Als Suspensionsflüssigkeit diente Phosphatpufferlösung mit einem Phosphatgehalt von m/20 unter einer Wasserstoffzahl von $P_H = 6{,}8$ mit einem Zusatz von 0,15 % Kochsalz. Stärke wurde in großem Ueberschuß zugefügt und zwar kamen auf 2 g Leber 10 ccm einer 1%igen Stärkelösung.

Tabelle 4 Leber (Hund)

Stärkezusatz

Versuchsanordnung		mg % Glukose	Glukosezunahme gegenüber direktem Versuch	
			mg %	% vom Kontrollversuch
Direkter Versuch		2570	—	—
Nullversuch		3460	890	—
Stärke (Kontrollvers.)		4665	2095	100
Stärke + Coffein	1.10^{-9}	4160	1590	76
" + "	1.10^{-8}	4400	1850	87
" + "	1.10^{-7}	4460	1890	90
" + "	1.10^{-6}	4580	2010	96
" + "	1.10^{-5}	4580	2110	96
" + "	1.10^{-4}	4350	1780	85
" + "	1.10^{-3}	4160	1590	76
Stärke + Theobromin	1.10^{-9}	4520	1950	93
" + "	1.10^{-8}	4700	2130	102
" + "	1.10^{-7}	4750	2180	104
" + "	1.10^{-6}	4400	1830	87
" + "	1.10^{-5}	4450	1880	90
" + "	1.10^{-4}	4580	2010	96
" + "	1.10^{-3}	4760	2190	105
Stärke + Theocin	1.10^{-9}	4460	1890	90
" + "	1.10^{-8}	4580	2010	96
" + "	1.10^{-7}	5080	2520	120
" + "	1.10^{-6}	4980	2410	115
" + "	1.10^{-5}	5030	2460	117
" + "	1.10^{-4}	4700	2130	102
" + "	1.10^{-3}	4700	2130	102

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, zeigen die Purine jedes für sich ein besonderes Wirkungsbild. In starken Verdünnungen von 1.10^{-9} hemmen alle drei Verbindungen die Stärkeverzuckerung; weitaus am stärksten das Coffein. Mit ansteigender Konzentration läßt die Hemmungswirkung nach und geht beim Theobromin und Theocin in eine Förderung des Stärkeabbaus über, nicht aber beim Coffein. Die maximal steigernde bzw. am geringsten hemmende Konzentration der drei Gifte liegt bei den mittleren Konzentrationen. Das Theocin ist dem Theobromin an Wirkungsstärke weit überlegen; es steigert die Zuckerbildung aus Stärke bis zu 20 %. Geht man mit der Konzentration noch weiter in die Höhe, so gehen die Zuckerwerte wieder herunter, am stärksten beim Coffein. Beim Theobromin finden wir die stärkste Hemmung bei den mittleren Konzentrationen von 10^{-6} und 10^{-5}. Sie läßt bei den höchsten Konzentrationen nach und schlägt sogar in eine geringe Steigerung um. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Coffein die Stärkehydrolyse hemmt, gleichfalls das Theobromin mit Ausnahme von bestimmten Konzentrationen, daß dagegen das Theocin in den therapeutisch allein in Betracht kommenden Verdünnungen den Stärkeabbau in der Leber beschleunigt.

Versuchsserie III.

In den bisherigen Versuchen wurde der Abbau der Stärke durch die beiden Organtypen Skelettmuskulatur und Leber untersucht. In der folgenden Versuchsserie soll die Stärkehydrolyse durch die Pankreasamylase geprüft werden, da mit der Möglichkeit zu rechnen ist, daß die erste Einwirkung der Purine bei peroraler Darreichung sich bereits an den Verdauungsfermenten äußerst. Die Versuchsansätze enthielten 10 ccm einer 1%igen Stärkelösung in 0,3 % Kochsalz, 3 ccm Phosphatpufferlösung m/4, $P_H = 6{,}8$, 3 ccm einer 2%igen Pankreatinlösung und 4 ccm der Purine mit wechselnder Konzentration. Die Zukkerwerte sind als Maltose angegeben. Die Versuche wurden eine Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen, und nach Enteiweissung mit Zinkhydroxyd auf Zucker verarbeitet. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 5 wiedergegeben. Wie daraus hervorgeht ist der Einfluß der Purine auf die Stärkeverdauung nur gering; und zwar steigern alle drei Verbindungen die Stärkeverdauung in geringem Umfang.

Tabelle 5 Pankreatin, Stärkezusatz
(= 1100 mg % Maltose)

Versuchsanordnung		mg % Maltose	% Differenz gegenüber Kontrollversuch
Kontrollversuch		689	± 0
Coffein	1.10^{-9}	684	— 1
"	1.10^{-8}	727	+ 5
"	1.10^{-7}	732	+ 6
"	1.10^{-6}	741	+ 7
"	1.10^{-5}	729	+ 6
"	1.10^{-4}	735	+ 6
"	1.10^{-3}	685	— 1
Theobromin	1.10^{-9}	684	— 1
"	1.10^{-8}	727	+ 5
"	1.10^{-7}	745	+ 8
"	1.10^{-6}	741	+ 7
"	1.10^{-5}	755	+ 9
"	1.10^{-4}	715	+ 4
"	1.10^{-3}	750	+ 8
Theocin	1.10^{-9}	724	+ 5
"	1.10^{-8}	746	+ 8
"	1.10^{-7}	730	+ 5
"	1.10^{-6}	745	+ 8
"	1.10^{-5}	734	+ 6
"	1.10^{-4}	724	+ 5
"	1.10^{-3}	722	+ 5

Versuchsserie IV.

Die folgenden Versuche gelten der Stoffwechselwirkung der Purine auf den Abbau der Glukose durch Herzmuskelgewebe und Hirngewebe. Die beiden Organe müssen getrennt behandelt werden, weil der Abbaumechanismus für die Glukose in diesen beiden Organen verschieden ist. Wie beim Abbau des Glykogens ist auch bei der Spaltung der Glukose Phosphat am Abbau beteiligt. Es entstehen hier wie dort intermediär Hexosephosphorsäureester. Die zu Hexosephosphorsäure führenden fermentativen Vorgänge sind für das Glykogen und die Glukose

von einander verschieden. Die Glukose wird nicht direkt verestert; sie muß zunächst vielmehr in eine speziell der Veresterung zugängliche Form übergeführt werden. Es ist dies die Aufgabe eines besonderen Aktivators, der bekanntlich in allen Geweben enthalten ist, und den bekanntlich Meyerhof als Hexokinase bezeichnet. Der eigentliche Veresterungsvorgang ist bei der Glukose und dem Glykogen gleich. Es entsteht also bei der Spaltung der Glukose und des Glykogens dieselbe Hexosemonophosphorsäure; beim Glykogen aus einer Hexose, die durch Hydrolyse des Glykogens durch die Gewebsamylase hervorgegangen ist, bei der Glukose gleichfalls aus einer Hexose, in die das Glukosemolekül durch die Tätigkeit der Hexokinase übergeführt ist. Ob beide Hexoseformen identisch sind, ist bislang nicht einwandfrei nachgewiesen. Der kurz skizzierte Abbaumechanismus der Glukose findet sich nicht einheitlich in allen Organen. Eine Ausnahme machen vor allem Hirn, Lunge und Retina. Eine Mittelstellung nimmt die Niere ein, indem sie beide Abbaumechanismen der Glukose zur Verfügung hat. Die beiden Abbaumechanismen der Glukose unterscheiden sich im Wesentlichen dadurch, daß im ersten Falle Phosphat für den Abbau notwendig ist, nicht aber im zweiten Fall. Auch im Hirngewebe wird die Glukose nicht direkt gespalten. Sie muß gleichfalls in eine aktivierte Form übergeführt werden. Es ist die Aufgabe eines besonderen Aktivators, Coferment T. das Glukosemolekül in eine besondere für den Abbau geeignete Form überzuführen. Das Coferment T findet sich vor allem in reichlicher Menge im Tumorgewebe, das sich hinsichtlich seines Glukoseabbaues wie Hirngewebe verhält.

In den folgenden Versuchen soll zunächst der Abbau der Glukose durch Herzmuskelgewebe behandelt werden. Hier ist also Phosphat zum Abbau notwendig.

Die Versuchsergebnisse sind aus Tabelle 6 zu ersehen.

Die Versuche zeigen einheitlich, daß die drei Purine in höheren Konzentrationen die Milchsäurebildung aus Glukose verzögern. Das gilt besonders für das Coffein und Theocin, während das Theobromin die Milchsäurebildung nur wenig herabsetzt, sie sogar wie in Versuch 4 steigern kann. Die Hemmungen der Milchsäurebildung betragen in den Versuchen 1—4 für das Coffein 21 %, 66 %, 29 % bzw. 36 %, für das Theocin 69 %, 80 %, 23 % bzw. 38 %; für das Theobromin dagegen nur 10 %, 16 % und 2 %, während in Versuch 4 die Milchsäurebildung sogar um 50 % gesteigert ist. Die Durchschnittswerte

Tabelle 6 Herz (Hund)

Glukosezusatz

Nr.	Untersuchte Purine	Milchsäure: mg %							
		direkt	Null-versuch	mit Glukosezusatz					
				Konzentration der Purine					
				0,0	1.10^{-11}	1.10^{-9}	1.10^{-7}	1.10^{-5}	1.10^{-3}
1	Coffein	180	270	750	900	834	846	654	648
	Theobromin			750	774	720	714	720	702
	Theocin			750	738	750	750	696	420
2	Coffein	420	516	1010	1020	995	990	1056	685
	Theobromin			1010	986	994	990	940	930
	Theocin			1010	1010	1046	1182	854	612
3	Coffein	362	636	1078	1086	1098	1234	1070	940
	Theobromin			1078	1080	1218	1260	1080	1070
	Theocin			1078	1200	1128	1120	1120	978
4	Coffein	244	284	582	588	685	554	554	474
	Theobromin			582	612	695	738	906	730
	Theocin			582	715	708	894	660	468

für die Hemmungswerte der Purine betragen also beim Coffein 38 % und beim Theocin 53 %, während das Theobromin die Milchsäurebildung nahezu unbeeinflußt läßt. In der gleichen Konzentration von 1 : 1000 setzt also das Theocin die Milchsäurebildung am stärksten herab. Geht man mit der Konzentration herunter, dann hört von einer bestimmten Dosierung ab die Hemmung der Milchsäurebildung auf und schlägt sogar in fast allen Fällen in eine Steigerung um. Die einzelnen Purine weichen in ihren Wirkungsstärken stark voneinander ab. Das ersieht man am besten bei Betrachtung der Einzelversuche. In Versuch 1 steigert z. B. lediglich das Coffein die Milchsäurebildung für den Glukoseabbau, nicht aber das Theobromin und das Theocin; in Versuch 2 wiederum lediglich das Theocin, während in Versuch 3 und 4 alle drei Stoffe steigern, am stärksten das Theobromin. Es ergeben sich also bei Verwendung von Herzen bei verschiedenen Tieren erhebliche individuelle Unterschiede in der Wirkungsstärke. Die optimale Konzentration liegt im allgemeinen bei den Verdünnungen von 1.10^{-7}

und 1.10^{-5}. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß die prozentualen Steigerungen der Milchsäurebildung gegenüber dem Kontrollversuch in den Fällen besonders hoch sind, in denen die Milchsäurebildung gegenüber dem Kontrollversuch verhältnismäßig niedrig ist. So regen z. B. in Versuch 4 das Theobromin und Theocin die Milchsäurebildung um über 100 % an, das Coffein um 35 %.

Meine Versuche stimmen mit den von Fischer für das Coffein erhobenen Befunden überein. Auch er fand eine beträchtliche Hemmung des Glukoseabbaues durch höhere Coffeinkonzentrationen.

Tabelle 7 Hirn, Glukosezusatz
Versuche 1 — 4: Hund, 5: Rind

Nr.	Untersuchte Purine	Milchsäure: mg % direkt	Nullversuch	mit Glukosezusatz, Konzentration der Purine 0,0	1.10^{-11}	1.10^{-9}	1.10^{-7}	1.10^{-5}	1.10^{-3}
1	Coffein	156	150	513	538	582	798	756	564
	Theobromin			513	528	510	510	522	540
	Theocin			513	510	600	744	702	540
2	Coffein	204	252	775	846	1080	890	846	810
	Theobromin			775	772	766	775	720	625
	Theocin			775	824	816	745	750	620
3	Coffein	195	180	894	1112	850	862	862	876
	Theobromin			894	840	855	834	862	760
	Theocin			894	906	886	864	855	540
4	Coffein	198	198	753	770	970	834	825	—
	Theobromin			753	780	856	820	675	682
	Theocin			753	740	732	750	724	696
5	Coffein	242	197	705	—	685	678	725	498
	Theobromin			705	—	730	724	706	588
	Theocin			705	—	702	706	686	696

Versuchsserie V.

Die Versuche mit Hirngewebe ergeben ein anderes Wirkungsbild wie mit Herzmuskelgewebe. Das ist weiter nicht verwunderlich, weil der Abbaumechnismus der Glukose in diesen beiden Organtypen von einander abweicht.

Wie aus der Tabelle 7 hervorgeht, finden wir bei der höchsten Konzentration der Purine nur in einer Reihe von Versuchen eine Hemmung der Milchsäurebildung; in anderen Fällen bleibt sie vollkommen aus, ja sie kann darüber hinaus etwas gesteigert sein. In stärkeren Verdünnungen bleibt die Bildung der Milchsäure gänzlich unbeeinflußt, oder ist sogar z. T. beträchtlich vermehrt. Wie beim Herzmuskel zeigen sich beim Hirn beträchtliche Unterschiede in der Reaktionsweise des Hirngewebes von verschiedenen Tieren. Alle weiteren Einzelheiten sind aus der Tabelle zu entnehmen.

Zusammenfassung.

Der anaerobe Abbau der Kohlenhydrate im Gewebe unter der Einwirkung der Purinderivate Coffein, Theobromin und Theocin verläuft qualitativ ähnlich. In der Wirkungsstärke der einzelnen Stoffe bestehen erhebliche Unterschiede. Die Milchsäurebildung aus Glykogen wird in stärkeren Verdünnungen angeregt, in höheren Konzentrationen dagegen gehemmt. Die reduzierenden Zwischenkohlenhydrate sind in allen den Fällen vermehrt, in denen die Milchsäurebildung unbeeinflußt ist. Bei der Hemmung der Milchsäurebildung sind sie gesteigert. Die Summe aus Milchsäure und reduzierenden Zuckern ist gegenüber dem Kontrollversuch vermehrt, der Abbau des Glykogens mithin angeregt. Die Leberamylase wird durch Theocin aktiviert, durch das Coffein gehemmt, während das Theobromin nahezu wirkungslos ist. Die Stärkeverdauung durch Pankreatin wird durch alle drei Purine leicht gesteigert. Der Glukoseabbau des Herzmuskelgewebes verläuft in starken Verdünnungen beschleunigt, in hohen Konzentrationen ist er vermindert. Letzteres gilt nur für das Theocin und Coffein, nicht aber für das Theobromin. Die Milchsäurebildung aus Glukose im Hirngewebe ist mit Ausnahme der stärksten Konzentrationen unbeeinflußt oder gesteigert. Im Verhalten von Geweben bei verschiedenen Tieren bestehen erhebliche individuelle Unterschiede. Das gilt besonders für den Abbau der Gewebe durch Herzmuskelgewebe und durch Hirngewebe.

Lebenslauf.

Am 1. Januar 1909 wurde ich in Dortmund-Hörde geboren. In Lünen-Horstmar besuchte ich zunächst die Volksschule, darauf kam ich auf die höhere Mädchenschule nach Lünen. Im März 1929 legte ich in Dortmund am Goethe-Oberlyzeum die Reifeprüfung ab. In Münster und Marburg studierte ich Zahnmedizin. Meine zahnärztliche Vorprüfung bestand ich in Marburg im Oktober 1930. Die letzten klinischen Semester verbrachte ich in Münster, wo ich im Juni 1933 mein Staatsexamen bestand.

Margarete Becker.